

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2016
TEEMAT

Hemofilian uudet lääkehoidot

Elina Armstrong, Riitta Lassila / Julkaistu 2.12.2016



Hemofilian suonensisäinen hyytymistekijän korvaushoito toteutetaan potilaan kotona keskitetyn hoidon piirissä. Tavoitteena on invalidisoivien verenvuotojen välttäminen. Pitkävaikutteiset valmisteet sallivat annostelun harventamisen. Ihonalaisesti annosteltavat uudet lääkekeksinnöt helpottaisivat merkittävästi hoitoa. Geeniterapian läpimurto antaa uskoa hemofilian parantavaan hoitoon.

Hemofilia on perinnöllinen verenvuototauti. Sitä aiheuttavat geenivirheet sijaitsevat X-kromosomissa, joten tauti ilmenee miehillä ja naiset ovat taudin kantajia. Taudin kaksi muotoa ovat A-hemofilia eli hyytymistekijä VIII:n (FVIII) ja B-hemofilia eli hyytymistekijä FIX:n (FIX) puutos tai vaje.

Hemofiliat ovat harvinaissairauksia. A-hemofilian esiintyvyys on noin 1/5 000 ja B-hemofilian noin 1/20 000. Suomessa on alle 500 hemofiapotilasta. A-hemofiliaa sairastavista noin puolella on vaikea tautimuoto (veren FVIII-taso on mittaamaton, < 1 IU/dl, eli %). Valtaosalla B-hemofiliaa sairastavista tautimuoto on keskivaikea tai lievä (FIX-taso 1–5 % tai 5–30 %, normaalin ollessa 50–150 % luokkaa).

Ennen nykyaikaista hyytymistekijän korvaushoitoa vaikeassa hemofiassa toistuvat nivel- ja pehmytkudosverenvuodot johtivat pysyviin vaurioihin ja invaliditeettiin. Toimintakyky kärsi ja eliniän ennuste jäi alle 20 vuoden. Nykyhoidon turvin nivelvuotoja on harvoin ja elinikä on useimmilla yhtä pitkä kuin muulla väestöllä. Haasteellisinta on hoitaa potilaita, jotka ovat kehittäneet vasta-aineita korvaushoitovalmisteelle. Näitä potilaita on noin 20 % A-hemofiliaa ja noin 5 % B-hemofiliaa sairastavista.

Uudet pitkävaikutteiset korvaushoitovalmisteet ja muut lääkekeksinnöt mullistavat hemofilian hoitoa. Lääketutkimuksissa on parhaillaan kymmeniä uusia hemofilian hoitoon tarkoitettuja valmisteita. Myös parantavaa hoitoa etsitään geeniterapian keinoin.

Hoidon keskittäminen asiantuntijakeskuksiin kannattaa

Hemofilian eliniän kestävä hoito on hyvin kallista. Hoidon keskittäminen asiantuntijakeskuksiin ja toistuva toteutumisen arviointi säästävät kustannuksia.

Hoitojen valinta, yksilöinti ja seuranta tulee toteuttaa keskitetyssä asiantuntijayksikössä (CCC, comprehensive care center), joka kuuluu eurooppalaiseen EUHANET-verkostoon (www.euhanet.org) ja noudattaa sen kliinisen toiminnan ja tutkimuksen yhteisiä tavoitteita. Tällaisessa yksikössä hoidon saatavuus ja yhdenmukaisuus toteutuu parhaiten.

Eurooppalaissuosituksen mukaan potilaiden hoitotulokset tulee tallentaa kansallisiin ja kansainvälisiin eteneviin rekistereihin. Asiantuntijuus ja kokemusten kartuttaminen on ratkaisevaa uusien hoitomuotojen käyttöönotossa. Yhteistyö pediatriksen hematologian kanssa on merkittävää uusien tuloksekkaitten hoitojen kehittyessä.

Hemofilian hoito kehittyy

Hemofilian ensimmäinen tehokas hoitomuoto keksittiin vuonna 1964. Silloin ihmisplasmasta erotettiin niin sanottu kryopresipitaatti, joka sisältää FVIII:aa. Tämä mahdollisti hemofilian kotihoidon ja plasmaperäisten hyytymiskorvaushoitojen kehityksen. Suomessa kotihoito vakiintui 1970-luvun alussa SPR:n Veripalvelun toteuttamana.

Sittemmin kehitys on tähdännyt entistä turvallisempiin ja tehokkaampiin korvaushoitovalmisteisiin. Plasmaperäisten valmisteiden virusturvallisuutta on parannettu, eikä 1980-luvun puolivälin jälkeen virustartuntoja (HCV tai HIV) ole esiintynyt. Suurin osa korvaushoitolääkkeistä valmistetaan nykyisin rekombinantti-DNA-tekniikalla, ja tuotantoprosessissa on luovuttu kaikesta ihmis- tai eläinperäisestä

materiaalista. Myös hoidon toteutusta on helpotettu: infuusiovälineitä on kehitetty ja lääkkeet säilyvät kauemmin, infuusiovolyymi on pienentynyt ja pakkauskokoja on enemmän.

Vasta-ainepotilailla pyritään eroon vasta-aineesta suuriannoksella FVIII- tai FIX-siedätyshoidolla. Vuotoja hoidetaan FVIII:n tai FIX:n ohittavilla valmisteilla, joita ovat aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti (aPCC) tai aktivoitu FVII. Hemostaasin saavuttaminen voi olla epävarmaa, joten toistuvat vuodot ja nivelkomplikaatiot ovat näillä potilailla yleisiä.

Hoidon yksilöinti on nykypäivää

Nykyaikaisessa kotihoidossa potilas tai omainen annostelee hyytymistekijävalmistetta suonensisäisesti. Hoito annetaan A-hemofiliassa joka toinen tai kolmas päivä ja B-hemofiliassa yleensä kahdesti viikossa.

Yksilölliset hoitovasteet voivat erota huomattavasti, joten annostelu suunnitellaan potilaskohtaisesti. Lapsilla hyytymistekijöiden eliminaatio on aikuisia nopeampaa, ja lääkkeiden vaikutusajat ovat lyhyemmät. Annoksen suuruutta ja annosväliä voidaan säätää käyttäen apuna farmakokinetiikan (PK) työkaluja (esim. populaatiopohjainen PK, www.wapps-hemo.org).

Uusia innovaatioita

Uusia pitkävaikutteisia valmisteita on tulossa käyttöön (**taulukko 1**). B-hemofiliassa FIX voidaan antaa kerran viikossa tai jopa harvemmin. Nykyvalmisteenkin (rFIX) suuri kerta-annos (vastaten kaksi kertaa viikossa infusoitavaa annosta) voi eliminoida odotettua hitaammin.

*Taulukko 1. Pitkävaikutteisia lääkehoitoja (*EMAn hyväksymät) (Collins ym. 2016)*

Lääke (kauppanimi)	Kohde	Vaikutusmekanismi	Keskimääräinen T _½ (t)	Valmistaja
*rFIX-Fc (Alprolix)	B-hemofilia	rFIX IgG1-Fc fuusio	57,6–82	Biogen-SOBI
*rFIX-FP (Idelvion)	B-hemofilia	rFIX albumiini-fuusio	82,6–94,8	CSL-Behring
N9-GP	B-hemofilia	PEGyloitu rFIX	69,6–96	NovoNordisk
*rFVIII-Fc (Elocta)	A-hemofilia	BDD rFVIII IgG1-Fc fuusio	12,7–18,8	Biogen-SOBI
BAX 855	A-hemofilia	lysiini PEGyloitu rFVIII	14,3	Baxalta-Shire
Bay 94-9027	A-hemofilia	PEGyloitu BDD rFVIII	18,2	Bayer
N8-GP	A-hemofilia	PEGyloitu BDT rFVIII	19	NovoNordisk

A-hemofiliassa uusien valmisteiden etu ei ole yhtä merkittävä, vaikutusaika on noin 1,5-kertainen. Tällöin hoitoa voisi harventaa esimerkiksi siten, että se annetaan kahdesti viikossa sen sijaan, että se annettaisiin joka

toinen päivä.

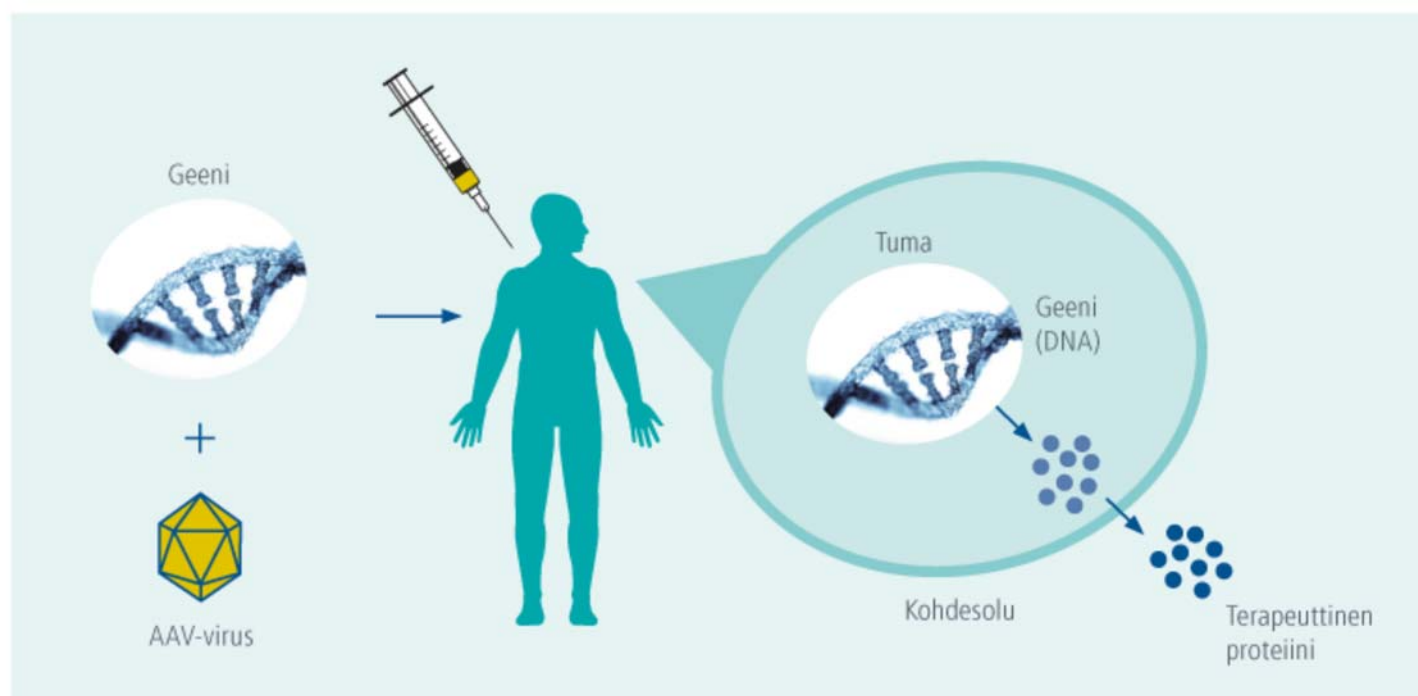
Veren hyytymisjärjestelmään voi vaikuttaa myös muuten kuin puuttuvan hyytymistekijän perinteisellä korvaushoidolla. On keksitty uusia molekyylejä, jotka matkivat FVIII:n ja FIX:n rakennetta ja toimintaa edistään hyytymistä. Näiden hoitojen etuina ovat ihonalainen annostelu ja pitkät vaikutusajat. Ne voivat merkittävästi auttaa vasta-ainepotilaita, joilla tavanomainen FVIII- tai FIX-korvaushoito ei tehoa.

Esimerkiksi FVIII:n rakennetta ja toimintaa jäljittelevä vasta-aine (emisitsumabi, ACE910) toimii aktivoimalla FX:n. Anti-TFPI (BAX-499) ja anti-AT (ALN-AT3) ovat luonnollisten antikoagulanttien estäjiä eli kiihdyttävät trombiinin muodostuksen käynnistystä.

Geeniterapia tulevaisuuden hoitomuotona

Hemofilian parantava hoito olisi geeniterapia, jossa puuttuva tai viallinen geeni korvataan toimivalla (**kuva 1**).

Kuva 1. Geeniterapian periaate. Geeniterapiassa puuttuva tai viallinen geeni korvataan normaalilla. Suonensisäisellä annostelulla geeni hakeutuu virusvektorin (esim. AAV-virus) avulla kohdesoluun (esim. maksasolu). Geeni kulkeutuu solun tumaan ja sen DNA:n osaksi, jolloin solu alkaa tuottaa tarvittavaa proteiinia (FVIII/FIX).



Hemofilia on hyvä geeniterapian kohde, koska sen geenivirheet tunnetaan hyvin, tarkkaa proteiinipitoisuuden säätelyä ei tarvita (laajat FVIII/FIX normaalirajat 50–150 %), vastetta on helppo mitata ja sopivia tutkimuseläinmalleja on saatavilla. Jo muutaman prosentin nousu hyytymistekijätasossa vähentäisi vuotoalttiutta ja lieventäisi tautimuotoa. Yli 15 %:n hyytymistekijätasot suojaavat spontaaneilta vuotoilta, mutta akuuteissa vuotoissa tai kirurgiassa tarvitaan normaaleja hyytymistekijätasoja.

B-hemofilian geeniterapian läpimurto julkaistiin vuonna 2014, kun AAV8-virusvektorin avulla maksasoluihin siirretyllä F9-geenillä saatiin FIX-taso nousemaan pitkäaikaisesti 1–6 %. Uusin F9-geenivariantti (FIX-Padua)

tuottaa jopa 6–8-kertaisia FIX-tasoja. Tämä yliaktiivinen geeni löytyi selvitetessä erään italialaissuvun tukostaipumusta. B-hemofiassa lähestytäänkin jo parantavaa hoitoa.

A-hemofiassa geeniterapian edistystä on hidastanut F8-geenin suuri koko. Kliinisiä tutkimuksia on käynnissä uuden virusvektori- ja geenitekniikan myötä.

Geeniterapian suurin haaste on ihmisen immuunijärjestelmän tehokkaat puolustusmekanismit, jotka ovat estäneet pysyvät tulokset. Tutkimuksessa panostetaan laajasti näiden ongelmien ratkaisuun. Geeniterapian kohdentaminen ja käytännön toteutus ovat avoimia kysymyksiä.

**Elina Armstrong**

Dosentti, hematologian erikoislääkäri
HUS Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus

**Riitta Lassila**

Professori, osastonylilääkäri,
HUS Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus

LISÄÄ AIHEESTA**KIRJALLISUUTTA**

Collins R, ym. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia 2016; 22: 487–98.

Colvin BT, ym.; for the interdisciplinary working group. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008; 14: 361–74.

Herzog RW. Hemophilia gene therapy; caught between a cure and an immune response. Mol Ther 2015; 23: 1411–2.

Lassila R, Makris M. Safety surveillance in haemophilia and allied disorders. J Intern Med 2016; 279: 515–23.

Lozier JN. FIX Padua: Them that have, give. Blood 2012; 120: 4452–3.

Monahan PE. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. Hematology 2015; 33-40.

Nathwani AC, ym. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. N Engl J Med 2011; 365: 2357–65.

